Aus dem Strahleninstitut (Prof. Dr. Voltz)
der Universitäts-Frauenklinik München
(Vorstand: Prof. Dr. Eymer).

Der Begriff der biologischen Dosis als Grundlage der Strahlenbehandlung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wilhelm Mehle
Aschach bei Donauwörth.

München
1938.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554005_0093

Inhalts-Übersicht:

Einleitung: Entstehung und Entwicklung der Röntgenstrahlentherapie in ihren ersten Anfängen.

A. Die rein biologische Dosierung.

1. die menschliche Haut als Testobjekt.
2. Meyer und Ritters „Mausdosis".
3. die Verwendung von Pflanzensamen als biolog. Testreaktion.
4. die Verwendung von tierischen Eiern zur biolog. Dosisbestimmung.
5. Nachteile der biolog. Dosierung.

B. Die Entwicklung des Dosisbegriffes in der Strahlentherapie überhaupt.

1. Die rein biologische Dosierung.
2. Physikalisch-chemische Meßmethoden und ihre Nachteile.
3. Die HED, ihre Bedeutung und ihr Fortschritt gegenüber früheren Meßmethoden.

C. Praktische Anwendung der HED.

I. HED. und Röntgentiefentherapie, das biolog. Maßsystem von Seitz und Wintz.

1. Die Kastrationsdosis.
2. Die Dosis der temporären Sterilisation.
3. Die Carcinomdosis.
   a. Besteht der Begriff der Carcinomdosis zurecht?
   b. Strahlenempfindlichkeit und Sensibilisierung des Tumorgewebes.
   c. Die zeitliche Dosisverteilung.
   d. Zusammenfassung.
4. Die Sarkomdosis.
5. Schädigungsdosen.

II. Die HED als Dosierungsgrundlage in der Radium- und Grenzstrahlentherapie.

1. In der Radiumbehandlung.
   a. Schwierigkeiten in der Radiumdosierung, „Hautverträglichkeitsdosis" und „Dose epidermicide" der Franzosen.

b. Rein biolog. Verfahren zur Radiumdosierung.
c. Dosierung unter Zu-Hilfe-Nahme des Ionisationsmeßverfahrens.

2. In der Grenzstrahlendosierung.
a. Versagen der HED.
b. Biolog. Dosierungsmöglichkeiten.

D. Die Nachteile der HED unter besonderer Berücksichtigung des Zeitfaktors.

1. Die Wintz'sche „Zusatzdosis" bei Vergrößerung des Fokus-Hautabstandes.
2. Inosationsmeßverfahren und HED.
3. HED, Intensitätsänderung und zeitliche Dosisverteilung.

E. Das Erythemäquivalent, Unterschied und Fortschritt gegenüber der HED.

Schluß: Zusammenfassung.
Schlußbetrachtung und Ausblick.

Entstehung und Entwicklung der Röntgentherapie.

Die Röntgentherapie — und damit wohl die gesamte Strahlentherapie — verdankt ihre erste Entstehung den Unfällen, die sich bei den ersten Anwendungen der Röntgen- oder X-Strahlen zu diagnostischen Zwecken ereignet hatten. Gelegentliche Beobachtungen von Haarausfall nach Untersuchungen mit Röntgenstrahlen hatten nämlich Freund 1896 dazu angeregt, im Falle eines Naevus pilosus die epilatorische Wirkung dieser Strahlen therapeutisch zu verwerten. Diese erste therapeutische Verabreichung der X-Strahlen war jedoch von so schweren Hautschädigungen gefolgt, daß eine Wiederholung des Verfahrens kaum ratsam schien. Schon vor diesem ersten schweren Unfalle nach Röntgenbestrahlung war zu verschiedenen Malen infolge einer Exposition zu Aufnahme- oder Durchleuchtungszwecken eine eigentümliche Erscheinung beobachtet worden: an der der Röhre zugewandten Körperregion zeigten sich eine Woche oder zwei bis drei Wochen nach der Bestrahlung Rötung und Schwellung der Haut, in seltenen Fällen heftige Entzündungserscheinungen, die mit Blasenbildung und Exkoreationen einhergingen. Ähnliche Erscheinungen wurden auch mitunter bei Radiologen und Technikern, die sich viel in der Nähe der strahlenden Röhre aufhielten, beobachtet und zeugten von der biologischen Energie der X-Strahlen.

Es war nun ein naheliegender Gedanke, die intensive Wirkung der neuentdeckten Strahlung auf die Haut zur Bekämpfung von Hauterkrankungen nutzbar zu machen. In den Jahren 1896—1900 wurde denn auch die neue Therapie bei einer Reihe von Dermatosen sowie einigen Haarerkrankungen angewendet. Bald erfreute sich die Röntgentherapie einer ziemlichen Ausbreitung; allein ihre Ergebnisse waren schwankend. Überraschende Erfolge wechselten ab mit vollständigen Mißerfolgen, manchmal blieb die Wirkung schwach, um ein ander Mal über das Ziel hinauszuschießen. Die erste Epoche der Anwendung der X-Strahlen zu Heilzwecken trug durchaus den Stempel der Empirie. Über die Stadien der Röhre war nichts oder nur wenig bekannt; die gleiche Röhre diente zur Bestrahlung, bis sie unbrauchbar wurde und erzeugte bei ihrem Durchgang durch verschiedene Härtegrade eine Stufenleiter verschiedener Wirkungen, für die man keine Erklärung hatte. Eines Tages trat eine neue, wirksamere Röhre an Stelle der alten und das Bild änderte sich plötzlich. Wo früher milde Effekte zustande kamen, entwickelte sich nun eine heftige Dermatitis, deren Folgezustände vielleicht ernster Natur waren.

Dies ist die Zeit der schweren Röntgenschädigungen, die als unberechenbare Folgen der Bestrahlung in rätselhafter Weise häufig noch ganz kurzen Expositionen auftraten, nachdem lange Bestrahlungen vielfach völlig wirkungslos geblieben waren, ohne warnende Vorzeichen oder ganz ohne Anhaltspunkte, die gestattet haben würden, einen ähnlichen Fehler in Zukunft zu vermeiden. Es ließ damals die Röntgentherapie eben noch jede sichere Grundlage vermissen, war doch noch nicht einmal die Frage nach dem eigentlich wirksamen Agens entschieden. Die einen sahen in dem biologischen Effekte der Bestrahlung eine Wirkung der Strahlen selbst, die anderen — und diese waren in der Mehrzahl — eine Wirkung der elektrischen Phänomene, die sich beim Stromdurchgang in der Röntgenröhre und in ihrer Umgebung abspielen.

Durch die Arbeiten Sträters und namentlich die Untersuchungen Kienböcks wurde die elektrische Theorie entkräftet und der Beweis erbracht, daß die X-Strahlen selbst das wirksame Agens der Bestrahlung sind und nicht etwa die gleichzeitig auftretenden Phänomene: Wärmestrahlung, elektrische Entladung. So war nun die verworrene Sachlage geklärt und der Streit um das wirksame Agens der Röntgenstrahlen verstummte. Niemand zweifelte mehr daran, daß in der Tat die X-Strahlung selbst und nur diese das biologische Element der Bestrahlung ist und daß Art und Intensität der Wirkung — worauf Sträter und Kienböck als erste hingewiesen haben — abhängig sind von der Qualität und Quantität der durch das Gewebe absorbierten Strahlung. Von da ab, dem Jahre 1900, beginnt der Röntgenstrahlentherapie zweite Epoche, die wir, im Gegensatz zu der rein empirischen, als die wissenschaftliche bezeichnen möchten.

Es war im Jahre 1902, als die medizinische Welt durch die geradezu verblüffende Mitteilung des amerikanischen Arztes Senn überrascht wurde, dem es gelungen war in zwei Fällen von Leukämie durch Röntgenstrahlung nicht allein das Blutbild in günstigem Sinne zu verändern, sondern auch Schrumpfung der leukämischen Milz- und Drüsenschwellung herbeizuführen. Die Nachricht klang zunächst schwer glaubhaft, war doch bisher von einer Einwirkung der X-Strahlung auf innere Organe nichts bekannt. Die Mitteilung Senns gewann jedoch an Wahrscheinlichkeit als Albers-Schönberg (1903) die merkwürdige Tatsache feststellte, daß beim Versuchstier nach Röntgenbestrahlung Azoospermie eintritt, ohne daß die Haut auch nur die geringste Spur einer Schädigung aufweist. Es mußte demnach eine Einwirkung der Röntgenstrahlung auf innere Organe durch äußere Tegumente hindurch möglich und die Wirkung nicht nur auf die Haut beschränkt sein.

Im gleichen Jahre erschien eine umfangreiche und für die Kennt-

nis der Wirkungsweise der X-Strahlen ungemein wertvolle Arbeit von Perthes, die sich mit dem Einflusse der Röntgenstrahlen auf epitheliale Gewebe beschäftigte, auch die Tiefenwirkung in Frage zog und über Wachstumshemmungen berichtete, die bei jungen Versuchstieren nach Röntgenbestrahlung eingetreten waren. Völlig geklärt wurde die Frage der Tiefenwirkung der X-Strahlen jedoch erst durch die Forschungen Heinekes (1903 bis 1904), die für die ganze weitere Entwicklung der Radiotherapie als grundlegend gelten müssen. Heineke zeigte, in welcher Weise eine Wirkung auf innere Organe zustande kommt, welche Gewebe sich der Strahlung gegenüber besonders empfindlich erweisen (lymphatisches Gewebe); endlich wies Heineke darauf hin, daß eine therapeutische Verwertung der X-Strahlung bei Erkrankung gewisser innerer Organe wohl im Bereiche der Möglichkeit liegt. Durch die Untersuchungen Heinekes empfing die Anschauung Senns und andrer amerikanischer Ärzte, die an eine Beeinflußbarkeit gewisser Erkrankungen der blutbereitenden Organe durch die Röntgenbestrahlung glaubten, ihre Bestätigung. Nun erst war der Grundstock für ein sicheres und zweckvolles Arbeiten geschaffen. Das Gebiet der Röntgentherapie breitete sich von jetzt ab nicht nur aus, sondern es vertiefte sich zugleich, gewann an wissenschaftlicher Bedeutung.

Alein die Erklärung für die geradezu entmutigenden Mißerfolge dieser empirischen Epoche in der Strahlentherapie ist neben der Inkonstanz der damals noch unzureichenden Röhren zweifelsohne darin zu suchen, daß man vor allem die dabei verwendeten Strahlenmengen quantitativ und qualitativ noch nicht erfassen konnte. Damit war die Brauchbarkeit der kurzwelligen Strahlen in der medizinischen Therapie vornehmlich eine Frage der meßmethodischen Erfassung, der Dosisbestimmung, geworden; denn erst in dem Augenblick, in dem die verabreichte Strahlenmenge, also ihre Dosis, genau begrenzt und jederzeit erneut reproduziert werden konnte, im selben Augenblick erst war der Röntgentherapeut in der Lage, mit Strahlenmengen heilend zu arbeiten, ohne gleichzeitig Gefahr zu laufen, schwere und schwerste Schädigungen, wie Ulcera und tiefgreifende Nekrosen zu setzen. Wenn daher gemeinhin von 1900 ab die zweite, wissenschaftliche Epoche der Röntgentherapie beginnt, so ist dieser Entwicklungsabschnitt nicht zuletzt dadurch charakterisiert, daß Ärzte, Physiker und Techniker in unermüdlicher Kleinarbeit gemeinsam dem Problem der Dosismessung zu Leibe rückten.

Dieses Dosierungsbestreben ist in der Strahlentherapie — rein entwicklungsmäßig betrachtet — zwei Wege gegangen:

a) den biologischen,
b) den des physikalisch-chemischen Meßverfahrens.

Aufgabe dieser Arbeit nun ist es, den Begriff der biologischen Dosis als Grundlage der Strahlenbehandlung klarzustellen und zu erläutern.

A. Die rein biologische Dosierung.

In einer Zeit, in der die physikalischen Dosierungsmethoden weitgehend vervollkommnet sind und ohne allzu große Schwierigkeiten ausgeführt werden können, wie dies heute sicherlich der Fall ist, wird man sich mit Recht die Frage stellen, ob es überhaupt notwendig ist, ein biologisches Maß für die Strahlentherapie, d. h. die Verwendung der Reaktion biologischer Objekte auf die Bestrahlung als Maß der Dosis (Laser) zu haben und ob ein solches Maß auch irgend welche praktische Verwendungsmöglichkeiten hat. Diese Frage wird aber wohl niemand verneinen wollen; denn ein solches Maß soll uns ja anzeigen, welche Strahlungsmenge ohne Schädigung vom bestrahlten Gewebe, z. B. von der menschlichen Haut vertragen wird, bzw. bei welcher Reaktionsform der Haut die Grenze des Verträglichen erreicht wird.

Grundsätzlich haben sich unter den als empfindlich bekannten biologischen Reaktionen bislang eigentlich nur drei Gruppen von Reaktionen zu biologischen Meßzwecken methodisch ausbauen lassen: die Reaktion der menschlichen Haut, die Keimung von Pflanzensamen und die Entwicklung tierischer Eier.

Die menschliche Haut als biologisches Testobjekt. Individuelle Empfindlichkeit und Idiosynkrasie.

Angesichts der Tatsache, daß die Röntgentherapie ihre Entstehung den ungewollt gesetzten Hautschädigungen verdankt, ist es weiter nicht verwunderlich, wenn gerade die menschliche Haut als erstes biologisches Testobjekt verwendet wurde. Unter der Einwirkung von Röntgens Strahlen gehen in der Haut bestimmte Veränderungen vor sich, die sich als Rötung, Blasenbildung und schließlich als tiefgreifende Zerstörung infolge Nekrose darstellen. Es handelt sich also um eine Schädigung der menschlichen Haut, deren leichtester Grad, die Rötung, vom Gewebe leicht überwunden werden kann. Was lag also näher, als diese Erscheinung für Meßzwecke in Anwendung zu bringen? Die ersten röntgentherapeutischen Arbeiten lassen auch deutlich diesen Weg der Dosierung erkennen, der darin bestand, sich bei der Begrenzung der Dosis von der auf der Haut

hervorgerufenen Wirkung leiten zu lassen und so lange zu bestrahlen, bis die Haut mit einer sichtbaren Rötung reagierte, zumal angenommen werden konnte, daß so ziemlich die gleiche Strahlenmenge die gleiche Beeinflussung der Haut hervorzubringen imstande war. Freilich erschien dies anfänglich nach den Berichten der damaligen Literatur nicht der Fall zu sein; denn es wurde früher vielfach angenommen, daß die Empfindlichkeit für X-Strahlen von Einzelwesen zu Einzelwesen in weiten Grenzen schwanke, sodaß ein und dieselbe Dosis Röntgenstrahlen, der gleichen Körperregion zweier verschiedener Einzelwesen verabreicht, durchaus verschiedene Wirkungen hervorrufe. Für diese Annahme schien der Umstand zu sprechen, daß Bestrahlungen von gleicher Dauer verschiedene Wirkungen erzeugen, z. B. eine halbstündige Exposition einmal eine Reaktion ersten Grades, das andere Mal eine solche vierten Grades hervorruft. Nun ist es aber sattsam bekannt, daß man aus Ereignissen solcher Art mit Unrecht auf einen verschiedenen Grad der individuellen Empfindlichkeit schloß, da hiebei fälschlich vorausgesetzt wurde, gleiche Dauer zweier Bestrahlungen bedeute auch gleiche Intensität derselben. In einwandfreier Weise konnte bald dargetan werden, daß es derart ungeheuerliche Verschiedenheiten in der individuellen Empfindlichkeit, die das ganze Dosierungsbestreben hinfällig gemacht hätte, nicht gibt — die Empfindlichkeitsschwankungen bewegen sich in Grenzen von 10 bis 15% nach Seitz und Wintz, von 25% nach Holthusen — ebenso wenig eine Idiosynkrasie gegen X-Strahlen, der zufolge ein Individuum auf eine minimale, bei anderen Individuen gänzlich unwirksame Bestrahlung durch eine schwere Dermatitis oder gar ein Röntgengeschwür reagiere. Das Gespenst der Idiosynkrasie, das in den ersten Jahren der Radiologie sein Unwesen trieb, war endgültig abgetan, nachdem Holzknecht und Kienböck schon früh energisch dagegen Front machten und die diesbezüglichen Fälle als Dosierungsfehler entlarvt hatten. Auch Heineke und Perthes nehmen folgendermaßen Stellung zur Frage der Idiosynkrasie: „Alle klinischen Beobachtungen sprechen aber durchaus gegen das Bestehen wesentlicher dauernder Empfindlichkeitsunterschiede bei verschiedenen, sonst gesunden Individuen. Auch experimentell gibt es keine Grundlage für die Annahme einer verschiedenen individuellen Strahlenempfindlichkeit bei höheren Tieren.“ Aber auch nach grundsätzlicher Klärung dieser Frage der Strahlenempfindlichkeit tauchten bei Verwendung der menschlichen Haut als rein biologische Testreaktion große Schwierigkeiten auf, ließ doch diese Art der Dosierung nur eine einzige Reaktionsstufe ablesen: das erste Auftreten eines Erythems. Von natürlichen Schranken, die solcher Methode gesetzt sind, sei ganz abgesehen. Das Unzuverlässige der Messung bei Bestrahlung bis zur Rötung der Haut ist

dann bald auch erkannt worden und so ist von der damaligen Röntgenstrahlendosierung eigentlich nichts übrig geblieben als der Begriff Erythemdosis, worunter wir jene Strahlenmenge verstehen, auf welche die Haut mit einer deutlichen Rötung reagiert, die sie aber noch ohne Blasenbildung verträgt.

Die „Mausdosis".

Einen originellen Gedanken, nämlich die Feststellung eines biologischen Normalmaßes für Röntgenstrahlen auf dem Wege des Tierexperimentes, äußerten Meyer und Ritter im Jahre 1912. Ähnlich wie in der Pharmakologie die Ausdosierung der Digitalis mit Hilfe der sogenannten „Froschdosis" geschieht, wollten Meyer und Ritter die Ausdosierung der X-Strahlenenergie auf Grundlage ihrer spezifischen Wirkung auf ein lebenswichtiges Organsystem, nämlich auf die sehr sensiblen lymphoiden Organe, vornehmen. Sie wählten als Versuchstier die Maus und ermittelten analog der „Froschdosis" eine „Mausdosis"; die Mausdosis für Röntgenstrahlen liegt für mittelweiche Strahlung zwischen 25 und 30 X (Holthusen).

Biologische Dosierung mit Pflanzenkeimlingen.

Da der Verwendung der menschlichen Haut als biologisches Testobjekt naturgemäß enge Grenzen gezogen sind, hat es nicht an Versuchen gefehlt, diese biologische Reaktion durch zweckmäßigere biologische Meßverfahren zu ersetzen. Als Schulbeispiel für die Verwendung von Pflanzensamen zu solchen Dosierungszwecken darf wohl die Jüngling'sche „Bohnenmethode" gelten. Prinzip seiner Methode ist die hemmende Wirkung kurzwelliger Strahlen auf das Wurzelwachstum. Jüngling bestimmte den Grad der Schädigung bei den von ihm verwendeten Keimlingen der Vicia faba equina nach dem meßbaren Zurückbleiben des Längenwachstums der Hauptwurzel und dem Zeitpunkt des Auftretens von Nebenwurzeln. Als Vorläufer der Jüngling'schen Methode sind Meyer und Ritter zu nennen, die ebenfalls Leguminosenkeimlinge, nämlich einen Tag lang gequollene Erbsen, für ihre Messungen der Abhängigkeit der biologischen Wirkung von der Strahlenqualität benutzten, aber die Wachstumshemmung des Sprosses und nicht, wie Jüngling, jene der Wurzeln meßmethodisch in Anrechnung brachten. Die Vorteile der biologischen Messung nach Jüngling mit einem jederzeit verfügbaren Objekt bestanden in der großen Vielseitigkeit ihrer Anwendungsmöglichkeit. Die Empfindlichkeit der Reaktion war ebenso groß wie bei der Erythemreaktion, die Anspruchsfähigkeit sogar etwas größer, eine Konstanz der mittleren Empfindlichkeit fand

Jüngling sogar bei Bohnen verschiedener Herkunft, sodaß mit der „Bohnenvolldosis“ als mit einem feststehenden Begriff gerechnet werden konnte. (60% der HED (Hauteinheitsdosis, siehe später!) brachten eine Reaktion hervor, die von Jüngling als Bohnenvolldosis bezeichnet wurde und die in einem völligen Aufhören des Wurzelwachstums 4 Tage nach der Bestrahlung bestand.) Gewichtige Bedenken gegen die Zuverlässigkeit der „Bohnenvolldosis“ erwachsen jedoch aus der Tatsache, daß man bei dem verhältnismäßig voluminösen Objekt, wie es die vorgequollene, gekeimte Pferdebohne darstellt, immer nur verhältnismäßig wenig Exemplare in einem Versuch zur Bestimmung der örtlichen Dosis verwenden kann und sich dabei in Grenzen halten muß, bei denen man vor Zufallsergebnissen, die durch die fluktuierenden Schwankungen der Strahlenempfindlichkeit bei einzelnen Keimlingen bedingt sind, nicht ausreichend geschützt ist.

Forderungen an ein ideal biolog. Versuchsobjekt.

Holthusen und Zuppinger haben die Ansprüche, denen ein ideales biologisches Versuchsobjekt genügen sollte, dahin formuliert:

„1. Das Objekt soll jederzeit leicht erhältlich sein.

2. Seine Strahlenempfindlichkeit soll möglichst von der gleichen Größenordnung sein wie die der Körperzellen.

3. Es muß eine möglichst große Reaktionsschärfe haben, d. h. es müssen möglichst zahlreiche Reaktionsstufen mit großer Genauigkeit abgelesen werden können.

4. Es müssen eine so große Zahl von Individuen gleichzeitig bestrahlt werden können, daß das Resultat von den fluktuierenden Schwankungen der Empfindlichkeit des Einzelobjektes nicht beeinflußt, sondern eine mittlere Empfindlichkeit mit ausreichender Schärfe gemessen wird.

5. Die mittlere Empfindlichkeit muß konstant sein, wenn einem bestimmten Reaktionsgrad ein für allemal eine bestimmte Dosis zugeordnet werden soll.

6. Das Objekt muß klein sein. Dies ist notwendig:

a) damit beim Vergleich verschiedener absorbierter Strahlen die Intensitätsänderung durch Absorption innerhalb des Versuchsobjektes nicht berücksichtigt zu werden braucht.

b) um mit dem Objekt die Dosis in einem bestimmten Volumelement eines Strahlenkegels messen zu können.

c) um eine große Anzahl von Objekten gleichzeitig bestrahlen zu können.

7. Die Methode muß ausreichend zuverlässig sein, d. h. die Gefahr, daß das Resultat durch Versuchsfehler getrübt wird, muß möglichst gering sein."

Biologische Dosierung mit tierischen Eiern.

Auf der Suche nach einem Objekt, das diesen Forderungen am ehesten entspricht, erwiesen sich Holthusen die Eier des Pferdespulwurms (Ascaris megalocephala) als sehr brauchbar. Sie erfüllten zwar nicht sämtliche der im Vorstehenden aufgestellten Forderungen, aber doch deren wichtigste. So sind die Eier genügend klein um selbst bei Verwendung großer Mengen bei einer Intensitätsminderung durch Absorption innerhalb der Eier völlig absehen zu können. Es können gleichzeitig mehrere hundert Exemplare bestrahlt werden, so daß sich die Empfindlichkeit als statistischer Mittelwert großer Zahlen ergibt. „Die Eier werden in Portionen von Stecknadelkopfgröße im Einzelstadium bestrahlt, nach der Bestrahlung zusammen mit einer unbestrahlten Kontrolle zur Entwicklung gebracht und können nach einer Entwicklungszeit von 4 bis 5 Tagen, nach denen sich die normalen, ungeschädigten Eier zu lebhaft beweglichen Würmchen entwickelt haben, in Mengen von 300 bis 500 Exemplaren ausgezählt werden" (Holthusen) und zwar derart, daß das Verhältnis der „geschädigten", d. h. irgendwie vom normalen Typus abweichenden Eier zu der Gesamtheit der Eier als „prozentische Schädigung" angegeben wird. Die Methode läßt eine ziemlich große Genauigkeit der Messung von etwa 5% zu; ihre Nachteile bestehen, abgesehen davon, daß das Material verhältnismäßig schwer erhältlich ist, darin, daß die mittlere Empfindlichkeit von Eiern, die aus verschiedenen Würmern stammen, großen Schwankungen unterworfen ist, so daß sich eine „Ascaridendosis" in ähnlichem Sinne wie eine „Bohnenvolldosis" nicht aufstellen läßt. Um eine Schädigung von 50% der Eier hervorzubringen sind etwa 2 bis 3 HED notwendig.

Eine Zusammenstellung der wichtigsten biologischen Untersuchungsmethoden unter Berücksichtigung der hauptsächlichsten Kriterien, die zu ihrer Beurteilung dienen können, gibt die von Holthusen ausgearbeitete Tab. 1.

Nachteil der rein biologischen Dosierung.

Allein diese quantitativ biologischen Meßmethoden (Vohwinkel) oder diese Art der biologischen Dosierung im Sinne der Dosierung mit biologischen Objekten (Holthusen) haben sich in der Praxis nicht durchführen lassen, so sehr sie

Tabelle 1. Kritische Betrachtung der wichtigsten Methoden der biologischen Dosierung.

	Objekt	Autor	Vorkommen	Empfindlichkeits-konstanz *	Reaktions-abstufung	Schärfe der Ablesung	Anspruchs-fähigkeit	Räumliche Ausdehnung	Zuverlässigkeit
1.	Pflanzensamen	Meyer-Ritter Jüngling Bolaffio	jederzeit	nach Jüngling vorhanden	Längenwachstum d. Hauptwurzel u. Zeitpunkt d. Auftretens der Nebenwurzeln	+	++	Bei Leguminosen zu groß, um unberücksichtigt zu bleiben	Konstanz der Wachstumsbedingungen
2.	Große Laboratoriumstiere	Meyer-Ritter Blumenthal	jederzeit	?	Strahlenkrankheit — Tod	—	+	zu groß	—
3.	Epidermis	Seitz und Wintz	jederzeit	10 — 15% Schwankungen bei Gesunden (Seitz — Wintz)	Erythem (kalorimetrisch)	+	+	Bei weichen Strahlen zu berücksichtigen	Vergleich symetrischer Hautpartien
4.	Impftumoren	Keysser Ruß, Wood und Prime	jederzeit	nur in großen Reihenversuchen mit Kontrollen feststellbar	Prozentzahl der angehenden Transplantate	++ (bei großen Ursachszahlen	(+)	desgl.	—
5.	Kaulquappen	Friedrich und König	von der Jahreszeit abhängig	?	Auftreten von Mißbildungen, Tod	—	+	desgl.	—
6.	Ascarideneier	Holthusen Dognon	bei Pferdeschlachtung	nur bei Eiern gleicher Entwicklungsstufe eines Muttertieres	Prozentzahl der Mißbildungen	++	+	gering	von äußeren Einflüssen sehr unabhängig
7.	Eier der Fruchtfliege	Packard	Besonderes Züchtungsverfahren	Bei gleicher Entwicklungsstufe	desgl.	++	+	gering	—
8.	Bakterien	Holthusen Gaertner und Kloevekorn	jederzeit	muß jedesmal kontrolliert werden	Zahl der anwachsenden Kolonien im Vergleich zu Kontrollen	+	(+)	gering	sehr schwer übersehbare Fehlerquellen
9.	Hämoglobinverfärbung (Methämoglobinbildung)	Fricke	jederzeit	unter konstanten Bedingungen wahrscheinlich	kalorimetrisch	++	(+)	gering (bei entsprechender Methodik)	—

*) Bezieht sich auf die mittlere Empfindlichkeit, nicht auf die Größe der fluktuierenden Variabilität.

auch im Laboratorium für verschiedene Fragen wissenschaftlicher Art, sei es zu Eichungszwecken, sei es zum Vergleich einer neuen, anders gefilterten Strahlung und dgl. mehr, unersetzlich sind. Neben den oben angeführten Forderungen die ein ideales biologisches Testobjekt zu erfüllen hätte, denen aber heute noch kein Objekt zu genügen vermag, zeichnet dafür jedoch hauptsächlich die Tatsache verantwortlich, daß die auswertbare Reaktion bei dieser rein biologischen Dosenbestimmung immer eine Folgereaktion darstellt, die günstigenfalls erst nach einer Reihe von Tagen die eigentliche Messung bestimmen läßt. Daher kommt im allgemeinen der biologisch-physikalischen Meßmethodik weit mehr Bedeutung zu, die nach Du Mesnil de Rochemont als eine „Definition nach biologischen Effekten, die eine physikalisch exakt definierte Standartstrahlung hervorzurufen vermag" aufzufassen ist, oder die nach Ellinger „die Bestimmung der Strahlenwirkung in bezug auf einen bestimmten biologischen Vorgang mit hinreichender Genauigkeit ermöglicht". Dies führt jedoch zwangsläufig zum Begriff der Hauteinheitsdosis, der HED.

B. Die Entwicklung des Dosisbegriffes in der Strahlentherapie überhaupt.

Die rein biologische Dosierung.

Man kann die Bedeutung der HED nur dann vollkommen würdigen, wenn man sie vom Gang der allgemeinen Entwicklung her, den die Dosierung in der Strahlentherapie überhaupt durchgemacht hat, betrachtet. Ursprünglich war auch die Röntgendosis in einem biologischen Maß gemessen worden, wofür sich die der Beobachtung leicht zugängliche Erythemreaktion an der Haut als besonders zweckmäßig erwiesen hatte. Übernommen aus der pharmakologischen Nomenklatur, wo dem Begriff der Dosis auch eine im wesentlichen biologische Bedeutung zukommt, (als Maximaldosis bedeutet er die Menge Giftes, die nicht überschritten werden darf, ohne den Körper zu gefährden), wurde er in der Strahlentherapie seiner ursprünglichen Wortbedeutung entfremdet, als man anfing, die Strahlenmenge in physikalischen Einheiten zu messen, d. h. in Einheiten, die nicht mehr von der biologischen Wirkung am Körper, sondern von dem Reaktionsgrad in einem physikalischen oder chemischen Reagens abgeleitet waren.

Physikalische Meßmethoden und ihre Nachteile.

Mit der Einführung des ersten Dosimeters durch Holzknecht trat dieser grundsätzliche Wandel ein. Nunmehr wurde

die Dosis nach Einheiten der Dosimeterreaktion gemessen, zunächst durch den Grad der Verfärbung gewisser röntgenstrahlenempfindlicher Schwermetallsalze. So war es die Verfärbung des Bariumplatincyanürs von leuchtend grau in schmutzig gelb, die sich als eine besonders brauchbare Farbreaktion in dem Dosimeter von Sabourau-Noiré und dem Holzknecht'schen Radiometer durchsetzte. Bald kamen noch andere Reaktionen hinzu, unter denen die Schwärzung der photographischen Emulsion (Kienböck), die Widerstandsänderung des Selens (Fürstenau) und vorübergehend auch die Fluoreszenzhelligkeit fluoreszierender Schwermetallsalze, wie Calciumwolframat, (Wintz) eine Rolle spielten, bis sie schließlich alle durch die Reaktion der Leitfähigkeitserzeugung in der Luft, die Ionisationsmethode, abgelöst werden sollten. Vorher aber wurde die Dosis in Einheiten dieser Dosimeter gemessen.

Selbstverständlich suchte man die Stärke der Dosimeterreaktion und den Grad der biologischen Wirkung auf der Haut miteinander in Einklang zu bringen. Aber gerade dabei tauchten grundsätzliche Schwierigkeiten auf; es erwies sich nämlich als vollständig unmöglich, eine eindeutige Beziehung zwischen den Angaben der verschiedenen Dosimeter herzustellen. Dieser erste Versuch, bei der Dosimetrie das Schwergewicht mehr nach der physikalischen Seite zu verschieben, hatte wohl dazu geführt, die Schwierigkeiten der Aufgabe aufzuzeigen, aber statt der erhofften größeren Sicherheit in der Dosierung bei der therapeutischen Anwendung der Röntgenstrahlen war die Verwirrung noch größer geworden; denn während anfangs die Beschreibung der durch die Bestrahlung hervorgerufenen Hautreaktionen wenigstens ein unmittelbares Urteil über die Größe der biologischen Dosis erlaubte, war es vollständig aussichtslos geworden, die Angaben in „Holzknecht-", „Sabouraud-", „Kienböck-" und „Fürstenaueinheiten" zueinander und zu der von ihnen hervorgerufenen oder zu erwartenden biologischen Wirkung im bestrahlten Gewebe in Beziehung zu setzen. „Die physikalische oder chemische Dosismessung spielt eben im Bereiche der Strahlentherapie dieselbe Rolle wie die mittels der Waage durchgeführte Massenbestimmung einer chemischen Substanz, die als Arzneimittel dienen soll. Ebenso aber wie im Bereich der stofflichen Arzneimittel der bloße Massenbegriff nichtssagend ist, wenn er nicht in Beziehung gebracht wird zu einem physiologischen oder pathologisch-physiologischen Vorgang, so gilt Gleiches auch für die Dosierung in der Strahlenheilkunde: der Dosisbegriff ohne Beziehung zum lebendigen Geschehen ist wesenlos!" (Ellinger).

Die HED, ihre Bedeutung und ihr Fortschritt gegenüber früheren Meßmethoden.

Es war deswegen nur folgerichtig, bedeutete aber einen großen Fortschritt, der stets mit den Namen Seitz und Wintz verknüpft sein wird, als man zur biologischen Wirkung selber als Einheitsmaß zurückkehrte. Seitz und Wintz waren auf Grund ihrer zahlreichen Erythemmessungen zu der Überzeugung gelangt, daß die gesunde Haut eine genügend gleichmäßige Strahlenempfindlichkeit besitzt, um ihre Erythemreaktion als Festwert für die Dosimetrie einzuführen. Ihre Hauteinheitsdosis (HED) wird von Wintz und Rump folgendermaßen definiert: „Die HED ist die Röntgenstrahlenmenge, die bei einer praktisch homogenen harten Strahlung bei 23 cm Fokushautabstand und 6 mal 8 Bestrahlungsfeldgröße an der normalen menschlichen Haut nach 8 bis 10 Tagen eine Rötung, 4 Wochen nach der Bestrahlung eine leichte Bräunung, nach 6 Wochen eine deutliche Bräunung der bestrahlten Stelle hervorruft". Der grundsätzliche Unterschied und Fortschritt gegenüber den ersten Zeiten der Strahlentherapie bestand somit darin, daß die HED die biologische Wirkung auf das Organ, das fast stets die Einfallspforte für die Strahlen bildet, als Maßstab nimmt und damit die höchst zulässige Dosis angibt, ferner daß sie jederzeit und überall kontrolliert und reproduziert werden kann, und nicht zuletzt daß die Messung der verabfolgten Röntgenstrahlenmenge selber mit einem physikalischen Dosimeter vorgenommen wurde, wenn auch unter der Voraussetzung, daß das Einheitsmaß an der biologischen Reaktion der Haut in Einheiten der HED geeicht war, so daß die Dosisangaben in HED und ihren Bruchteilen erfolgen konnten. Dem steht freilich der Nachteil gegenüber, daß die biologische Reaktion, auf der sie beruht, längere Zeit zu ihrer Entwicklung beansprucht und daß sie nicht für jedes Individuum absolut die gleiche ist. Die Schwankungsbreite, die höchstens 15—20% beträgt, gleicht sich aber in einem größeren Röntgenbetriebe selbsttätig aus, so daß sich allmählich ein Mittelwert ergibt, der für alle vorkommenden Fälle brauchbar ist. Bis zu welchem Grade die auf diese Weise erreichte Gleichmäßigkeit ging, zeigte sich erst jüngst bei einem von Küstner ausgeführten Vergleich, der an einigen großen deutschen Instituten nach der Seitz-Wintz'schen Definition empirisch festgelegten HED mit der neugeschaffenen physikalischen Röntgeneinheit, wonach eine HED = 600 „Röntgen" (r) bedeutet. „Allmählich ist es nun üblich geworden, nicht nur bei den in der Definition vorgeschriebenen Bedingungen von einer HED zu sprechen, sondern ganz allgemein die Dosis als HED zu bezeich-

nen, die die angegebene Hautreaktion hervorruft, unabhängig von Strahlenqualität, Abstand und Feldgröße. Es wird also einmal eine wohldefinierte Röntgenstrahlenmenge, dann aber auch jede Röntgenstrahlenmenge, die eine bestimmte Hautreaktion hervorruft als HED bezeichnet" (Wintz und Rump); von dieser Tatsache wird noch später die Rede sein.

C. Praktische Anwendung der HED.

I. HED und Röntgentiefentherapie.

Das biologische Maßsystem.

Nun ist aber die HED eine Oberflächendosis, d. h. sie umfaßt die hingestrahlte Röntgenstrahlenmenge vermehrt um die durch die Streuzusatzmenge gegebene; dabei ist noch besonders zu beachten, daß es üblich geworden ist, nur die hingestrahlte Energie, also die Dosis, zur HED in Beziehung zu setzen und zu sagen, daß z. B. bei einer bestimmten Strahlenqualität 600 r einer HED entsprechen (Wintz und Rump). Der Röntgentiefentherapie kommt aber mindestens dieselbe Bedeutung zu wie der Oberflächen-, der Dermatotherapie. Seitz und Wintz haben sich deshalb mit der Schaffung der HED nicht zufrieden gegeben, sie haben daneben noch ein biologisches Maßsystem aufgestellt, das eine Reihe von Tiefendosen in Prozenten der HED ausdrückt. Der Begriff der Dosis als Maß setzt hier voraus, daß die darunter verstandene Strahlenmenge in einer zusammenhängenden Zeitdauer verabreicht wird. Sobald die Dosis in Teildosen zerlegt wird, zwischen denen längere und kürzere Zeiträume vergehen, besteht die Korrelation zwischen Maß und biologischer Wirkung nicht mehr. (Bei Besprechung der zeitlichen Dosisverteilung wird darauf noch näher eingegangen werden!) Die unter dieser Voraussetzung aufgestellten Dosen sind folgende:

a) Die Kastrationsdosis (KD).

Sie beträgt 34% der HED, gemessen am Ovar. Durch diese Dosis werden sämtliche germinativen Anteile im Ovar vernichtet, es bleibt nur noch jener Teil innersekretorisch wirksamer Zellen übrig, die aus der Theca hervorgegangen sind. Weder Ovulationen noch Corpus-luteum-Bildung ist möglich, infolgedessen wird bei der Frau ein Zustand hervorgerufen, der klinisch etwa dem Klimakterium entspricht. Ausfallserscheinungen treten in etwa 80% der Fälle auf,

die sich aber im allgemeinen auf den Zirkulationsapparat erstrecken; Stoffwechselveränderungen, wie sie nach der operativen Wegnahme der Ovarien, der Kastration, in allen Fällen vorhanden sind, werden nach Applikation der KD in gleicher Weise überhaupt nicht beobachtet. Bei der Bestimmung des Grundumsatzes bei Frauen zwischen 30 und 40 Jahren, bei denen einmal 34% der HED appliziert worden war, fand sich bei 38% der Fälle der Grundumsatz überhaupt nicht verändert, bei den restlichen 62% war der Grundumsatz nur wenig herabgesetzt, im Mittel um 12%, dem gegenüber war bei operativ, im zeugungsfähigen Alter kastrierten Frauen der Grundumsatz in allen Fällen im Durchschnitt um 18% herabgesetzt. Dieser Seitz-Wintz'schen Kastrationsdosis setzten Krönig und Friedrich ihre Ovarialdosis gleich, die nach Schintz 32% der HED, nach Martius 290 r beansprucht, während sie unter der Kastrionsdosis jene Dosis verstanden, die nicht nur die germinativen, sondern auch die innersekretorischen Anteile des Ovars zum Schwund brachten, so daß die durch Strahlen hervorgerufene Kastration der operativen Kastration völlig in der Wirkung gleichkommt; ihre Dosis beträgt nach Schintz 34% der HED, nach Ellinger 300 bis 320 r. Weiterhin ist in Analogie zur weiblichen Keimdrüse auch eine männliche Kastrationsdosis, die also alle Bestandteile des Hodens zerstört, geschaffen worden, der nach Ellinger eine Dosis von 500 bis 600 r zukommt. Für die bei der Keimdrüsenschädigung des Mannes und der Frau durch Röntgenstrahlen in Frage kommenden Dosen gibt Schintz eine Vergleichstabelle, die als Tabelle 2 hier angeführt ist.

Tabelle 2.

Übersichtstabelle der Einwirkung von Röntgenstrahlen auf die männlichen und weiblichen Keimdrüsen mit Dosenangaben nach einem Schema von Schintz.

Frau	Mann
Temporäre Sterilisation.	Temporäre Sterilisation.
30% der HED	Größer als 34% der HED.
(Erhaltenbleiben einzelner junger Follikel).	Klinisch: Oligo-Nekrospermie?
Klinisch: Ausbleiben der Menses für ein halbes bis 2 Jahre.	

Frau	Mann
Exovulation. Zirka 32 % der HED (Zerstörung der Follikel, Erhaltenbleiben der interstitiellen Drüse.) Klinisch: Ausbleiben der Menses.	Totale Aspermatogenese. Zirka 60 % der HED (Zerstörung des sämtlichen generativen Gewebes, Erhalten bleiben der interstitiellen Drüse.) Klinisch: Azoospermie.
Totalkastration. Zirka 34 % der HED (Zerstörung sämtlicher Bestandteile des Ovars.) Klinisch: Ausfallserscheinungen.	Totalkastration. (Zerstörung sämtlicher Bestandteile des Hodens.) Klinisch: Ausfallserscheinungen? Eunuchoidismus?

b) Die Dosis der temporären Sterilisation.

Sie beträgt 28% der HED. Nach Applikation dieser Strahlenmenge werden die fortgeschrittenen Follikel im Ovarium zerstört, die Primordialfollikel dagegen bleiben funktionsfähig erhalten. Es wird die ihnen zugefügte Strahlenschädigung im Lauf von 1 bis 2 Jahren wieder ausgeglichen, so daß ihre Weiterentwicklung zum Graaf'schen Follikel vor sich gehen kann. Bei so bestrahlten Frauen bleibt die Regel ca. 2 Jahre aus, nach dieser Zeit tritt zunächst eine Opsomenorrhoe ein, später wieder der normale menstruelle Zyklus. Damit setzt die Konzeptionsfähigkeit wieder ein, ungeschädigte Kinder werden geboren.

c) Die Karzinomdosis.

Sie beträgt 90 bis 110% der HED. Voraussetzung ist, daß diese Dosis im gesamten Ausbreitungsgebiet zur Anwendung kommt. Dabei stellt diese Karzinomdosis eine einmalige Höchstdosis dar. Der Begriff einer einheitlichen Karzinomdosis ist nun in den letzten Jahren außerordentlich umstritten worden. Vor allem Holzknecht und seine Schule wendeten sich gegen diese einheitliche Dosis und bezeichneten sie als „physikalische Normalisierung der gesamten Pathologie" und Opitz sagt, daß es ganz unmöglich sei, von einer Karzinomdosis in dem Sinne zu sprechen, daß es eine gewisse Dosis auch nur für eine bestimmte Art von Krebs,

z. B. Halskrebs der Gebärmutter, gäbe, die in jedem Falle die Krebszellen beseitigte; denn die Reaktion, die wir erhoffen, hinge so stark vom Zustand des Kranken und von der Ausdehnung der Geschwulst ab, daß eine für alle Fälle gültige Dosis nicht angegeben werden könne.

Besteht der Begriff der Karzinomdosis zurecht?

Dieser Streit für und wider die Karzinomdosis — und er ist bis heute noch nicht restlos entschieden — ist Beweis dafür, wie wenig die Anschauungen über die Wirkungsweise der Röntgenstrahlen auf Geschwülste geklärt sind und daß wir über die Abwehr- und Reparationskräfte des Organismus im allgemeinen und insbesondere zur Zeit der Bestrahlung nichts Genaues wissen, was eine gewisse Unstimmigkeit und Unsicherheit in Bezug auf die Höhe der optimalen Dosis bringen muß. Nach wie vor ist jedoch der Standpunkt vorherrschend, daß die Strahlenbehandlung zuvörderst ein örtliches Problem ist und damit das Dosierungsproblem im Vordergrund bleibt. Die Dosierungsfrage gliedert sich in zwei Teile, nämlich in die Höhe der zu verabreichenden Dosis und zum anderen in die gerade in letzter Zeit immer mehr an Bedeutung gewinnende zeitliche Verteilung der Dosis.

Höhe der Dosis und Strahlenempfindlichkeit. Sensibilisierung.

Bezüglich der ersten Frage ist wohl anzunehmen, daß sie generell sehr schwer zu beantworten ist. Man wird heute nur so viel sagen können, daß die Mehrzahl der Karzinome eine verhältnismäßig geringe Strahlenempfindlichkeit haben, so daß ein Erfolg nur mit Verabreichung relativ hoher Dosen, die etwa in Höhe der Seitz-Wintz'schen Karzinomdosis liegen, erwartet werden kann, obwohl es bisher an Versuchen, eine Stufenleiter der Strahlenempfindlichkeit und damit der Beeinflußbarkeit der Karzinome durch Strahlentherapie auf Grund ihres histologischen Charakters aufzustellen, wahrlich nicht gefehlt hat. So gibt z. B. Lahm die Radiosensobilität für Karzinome des Uterus, auf die Radiumbestrahlung bezogen, folgendermaßen an:

Reifes Plattenepithel-Ca	$1—2^1/_4$ der HED
Mittelreifes Plattenepithel-Ca	$^1/_2—1^1/_2$ der HED
Unreifes Plattenepithel-Ca	$^1/_3—4^2/_3$ der HED

wobei die HED gleich 1000 R (in „Röntgen") angesetzt wird.

Trotzdem kann man die Karzinome vorerst nur ganz allgemein in strahlenempfindliche, weniger strahlenempfindliche und sehr wenig strahlenempfindliche Geschwülste einteilen. Es ist dies indessen ein grobes Schema; denn es kommen Übergänge von einer Stufe zur anderen, wie örtliche und zeitliche Schwankungen ihrer Strahlenempfindlichkeit vor. So kann ein Karzinom von bestimmtem histologischem Charakter sehr strahlenempfindlich sein, ein gleiches schlecht oder gar nicht auf die Bestrahlung ansprechen. Ein Hautkarzinom kann z. B. zentral abheilen, peripher weiterschreiten; ein Cancroid kann an einer bestimmten Körperstelle verschwinden, ein zweites an gleicher oder ähnlicher Stelle durch die Bestrahlung wenig oder gar nicht verändert werden. Manche Karzinome wiederum reagieren anfänglich gut, später schwach oder überhaupt nicht mehr. Zweifellos „hängt die Strahlenempfindlichkeit mit dem Dosisproblem eng zusammen und die geringe Strahlenempfindlichkeit der Karzinome, besonders der unreifen, ist vielleicht schon dann verschwunden, wenn es gelingt, die Strahlenverabreichung der Strahlenempfindlichkeit individuell anzupassen, worauf von Voltz wiederholt hingewiesen wurde", (Stricker), allein hiebei stehen wir erst am Anfang unsrer Erkenntnisse. Anderseits ist in jüngster Zeit versucht worden, die Empfindlichkeit des Geschwulstgewebes künstlich zu steigern, sei es mit Hilfe von Diathermie, sei es durch chemische Sensibilisierung mit Lezithin, Cholin oder mit Dextrose; ein abschließendes Urteil lassen diese Verfahren heute jedoch nicht zu.

Die Dosierung wird beim Karzinom weiterhin deshalb so besonders schwierig, weil wir nicht nur die Verabreichung der sogenannten Karzinomdosis im Auge behalten, sondern stets berücksichtigen müssen, ob das Nachbargewebe diese Dosis verträgt, ob nicht die zur Erzielung der örtlichen Karzinomdosis notwendige Durchstrahlung großer Körperräume, also die große Raumdosis, eine so schwere Schädigung des Organismus bedeutet, daß eine evtl. günstige Wirkung auf das Karzinom dadurch wieder zunichte gemacht wird. So zeigen Versuche an vorgelagerten Magenkrebsen, daß diese im allgemeinen keineswegs strahlenunempfindlich sind, im Gegenteil, es sind bei rein örtlicher Bestrahlung Rückbildung größter Tumoren gesehen worden (Werner, Finsterer). Wenn wir bei Verabreichung derselben Herddosis bei perkutaner Bestrahlung nichts erreichen, so kann das nicht anders erklärt werden, als daß eben die Nebenschädigungen infolge der weitgehenden Durchstrahlung den Erfolg vereiteln. „Solche Umstände scheinen neben den natürlich vorhandenen biologischen Verschiedenheiten der Karzinome sehr daran beteiligt zu sein, daß es eine einheitliche Karzinomdosis nicht geben kann." (Jüngling).

Zeitliche Dosisverteilung.

Die Tatsache, daß die einzeitige Verabreichung der bis zur Rückbildung von Karzinomen als notwendig erachteten Höchstdosis in vielen Fällen nicht ertragen wird — schon Wintz weist darauf hin, daß die zum Karzinom präformierte Epithelzelle eine tödliche Dosis von 130 bis 140% der HED beansprucht und, da diese der Hautschädigung halber nicht gegeben werden kann, dabei im allgemeinen mit einer zweimaligen Verabreichung der Karzinomdosis gerechnet werden muß — diese Tatsache hat also in neuerer Zeit zu Versuchen geführt, die Dosis zeitlich anders zu verteilen. Weitere theoretische Überlegungen scheinen ebenfalls in diese Richtung zu weisen:

Einzelne Erfahrungen (Schwarz) scheinen dafür zu sprechen, daß auch beim Menschen gelegentlich die Bestrahlung mit verteilten Dosen wirkungsvoller ist als die kurzzeitige Intensivbestrahlung. Schwarz hat bereits diese Beobachtung dahin erklärt, daß die Zellen sich hinsichtlich ihres Aufbaustoffwechsels in verschiedenen Phasen befinden; die einen sind auf der Höhe der Mitose, die anderen befinden sich im Ruhezustand. Daß die Zellen in verschiedenen Entwicklungsphasen eine ganz verschiedene Röntgenempfindlichkeit aufweisen, ist bekannt und experimentell unterbaut (Mottram, Bardeen, Jüngling, Holthusen). Stellt man sich auf den Standpunkt, daß die Strahlung in erster Linie die Geschwulstzellen schädigen soll, so müssen alle die Zellen eine größere Schädigung erfahren, die gerade im Stadium der Mitose sind. Diese sind dann wahrscheinlich schon durch eine Dosis geschädigt, die viel kleiner ist als die sogenannte Karzinomdosis. Schon 1914 hat Schwarz geraten, die verschiedenen „Stoff- und Formwechselphasen" der Tumorzellen für die Bestrahlung auszunutzen und danach zu streben, durch geeignete Verteilung der Dosis auf mehrere Tage den Tumor immer dann zu bestrahlen, wenn er die meisten Mitosen aufweist. Der Vorschlag blieb unbeachtet, bis er jetzt über Paris durch Regaud bei uns größere Aufmerksamkeit erweckt. Die Schwierigkeit in der Praxis wird nur immer darin liegen, daß wir eben den Phasenwechsel bei den verschiedenen Tumoren nicht kennen, also auf reinste Empirie angewiesen sind, mit der wir auch niemals auf eine schematische Festlegung hoffen können, da auch ein und derselbe Karzinomtyp unter verschiedenen biologischen Bedingungen einen ganz verschiedenen Phasenwechsel haben wird. Immerhin ist die zeitliche Dosenvertei-

lung schon vielfach in Anwendung und wird besonders bei den Tumoren durchgeführt, bei denen wir erfahrungsgemäß mit der einzeitigen Höchstdosis nicht zum Ziele kommen.

Methoden der zeitlichen Dosisverteilung.

Die zeitliche Verteilung der Dosis geschieht nun auf zweifache Art: Einmal die Verteilung der Gesamtdosis auf eine ununterbrochene Bestrahlung in etwa 8 bis 10 Tagen und länger, die protrahierte Mittelbestrahlung, zum andern die unterbrochene Intensivbestrahlung in Intervallen von 1 bis 2 Wochen, die fraktionierte Intensivbestrahlung. Die praktische Erfahrung lehrt in Analogie mit den Röntgenerfolgen, daß man im wesentlichen die gleichen Erfolge erzielt, wenn man nur die gleiche Zellvernichtungsgesamtdosis erreicht (Lazarus).

Zusammenfassung.

Zusammenfassend läßt sich somit über die Karzinomdosis sagen: wenn man auch in jüngster Zeit von der einzeitigen Intensivbestrahlung abgeht und zur zeitlichen Dosisverteilung greift; wenn daneben eine besondere Strahlensensibilisierung des Tumorgewebes auf einen dadurch gesteigerten, rascheren Zellverfall hereinspielt; wenn des weiteren die Karzinomdosis von Seitz und Wintz insofern eine Änderung erfahren soll, als es gilt, „für die einzelnen histologischen Gruppen (der betreffenden Tumorart) das jeweilige Dosisoptimum zu finden“ (Voltz): so besteht doch trotz aller Einschränkung, die wir an dem Begriff der Karzinomdosis machen müssen, unverrückbar die Tatsache, daß „der Erfolg der Strahlenbehandlung der Tumoren an eine bestimmte Dosis gebunden ist“ (Voltz), der Dosisbegriff also zurecht besteht (v. Franqué, Lahm). Freilich soll dabei hervorgehoben werden, daß diese Karzinomdosis durchaus keine Einheitsfestdosis etwa in dem Sinne darstellt, daß jedes Karzinom durch Absorption dieser Dosis vernichtet würde, sie entspricht vielmehr einer mittleren Karzinomdosis als jener Strahlendosis, die durchschnittlich genügt, um Karzinome zur Rückbildung zu bringen.

d) Die Sarkomdosis.

Sie beträgt 60 bis 80% der HED. Im Gegensatz zum Karzinom stellen die Sarkome sehr mannigfaltige Tumoren dar, die in ihrer Strahlenempfindlichkeit sehr stark schwanken. Aus diesem Grunde kann man nicht von einer engbegrenzten Sarkomdosis

sprechen. Man kann nicht die makroskopische Verkleinerung als sicheren klinischen Anhaltspunkt betrachten. Hier kommt es auf die Menge des Stützgewebes an. Die höchste Empfindlichkeit haben Lymphosarkome, die geringste die periostalen Sarkome. Als festgelegter Maßbegriff hat die Sarkomdosis keine Berechtigung, dagegen als Anhaltspunkt für die Dosierung (Wintz). Im übrigen gelten für die Sarkomdosis wohl dieselben Überlegungen wie für die vorstehende Karzinomdosis.

e) Schädigungsdosen.

Akute und chronische Schädigung.

1. Verbrennung II. Grades der Haut 130 bis 140% der HED.
2. Schädigungsdosis für die Darmschleimhaut 145% der HED.
3. Schädigungsdosis für den Muskel 180% der HED.
4. Schädigungsdosis für das Bindegewebe 220% der HED.

Hier handelt es sich um akute Schädigungen, die durch einmalige Einwirkung einer bestimmten Strahlenmenge erzeugt werden. Diesen stehen die chronischen gegenüber, die dadurch entstehen, daß eine unter der Erträglichkeitsgrenze des Gewebes liegende Strahlenmenge verabreicht wird, wodurch eine Gefäßschädigung entsteht. Eine Induration, die unter Umständen zu einem Zerfall des Gewebes führt, ist dann die Folge.

II. Die HED als Dosierungsgrundlage in der Radium- und Grenzstrahlentherapie.

Wie verhält sich nun die HED als Standartwert für die Dosimetrie auf dem Gebiet anderer kurzwelliger, für die Strahlentherapie verwendbarer Strahlen? Soweit wir nun auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen in der meßmethodischen Erfassung der einzelnen Strahlenmengen vorgedrungen sind; so sehr unter Anwendung der HED die jederzeit exakt meß- und reproduzierbare physikalische Dosierung mit der biologischen Hand in Hand geht, also eine in jeder Hinsicht ziemlich zufriedenstellende Bestimmung der applizierten Strahlenquantitäten erlaubt: ebenso sehr liegt die Dosismessung bei den andern in der Medizin verwendeten Strahlenarten noch im argen. Hier interessieren vor allem die Radium-γ- und die Grenzstrahlen. Das Dosierungsprinzip bleibt dabei genau dasselbe wie bei den Röntgenstrahlen: also das Bestreben einer physikalischen Dosierung unter Zuhilfenahme einer biologischen Kontrollreaktion an der menschlichen Haut, an keimenden Pflanzensamen oder an tierischen Eiern.

Die HED in der Dosierung der Radiumstrahlen.

In dem Dosierungsbestreben der Radium-γ-Strahlen stoßen wir schon von vorneherein auf große Schwierigkeiten; in Deutschland besonders hat sich zur physikalischen Dosierung der Begriff der Milligrammstunde (mgh) eingebürgert, der an sich die angewandte Dosis nicht ausreichend kennzeichnet, dazu ist es bis heute noch nicht hinlänglich gelungen, die Reinheit, Konzentration und Anordnung der verwendeten Präparate anzugeben. Dem ist es sicherlich auch zuzuschreiben, daß bei Angaben von Dosen, selbst in wissenschaftlichen Arbeiten, nur recht unvollkommen eine Verständigung unter den einzelnen Autoren möglich ist. Der Weg, den der gewissenhafte Therapeut bisher bei Anwendung von Radiumstrahlen gegangen ist, besteht darin, daß er sich zunächst einmal an der menschlichen Haut über die Wirkung seiner Präparate Aufschluß verschaffte. Die HED der Radiumstrahlen, nach Neeff als Hautverträglichkeitsdosis bezeichnet, ist hier das Maß. Daß die HED bei weitem noch keine ideale Dosiseinheit darstellt, ist klar; es gibt geringe und sehr intensive Erytheme, dazu kommt noch die Unsicherheit in der physikalischen Dosierung. Die Franzosen Regaud und Nogier haben für die HED den Begriff der dose epidermicide eingeführt, worunter sie die Dosis verstanden, die die Epidermis zerstört, aber eine restitutio ad integrum ermöglicht. Mallet griff zur Epilationsdosis, während Schneider als biologisches Maß die Kastrationsdosis des Ovars zur Radium-γ-Strahlendosierung benutzte.

Jüngling und Beigel haben zur Radiumdosierung Bohnenkeimlinge verwendet. Vohwinkel stellte unter Benutzung der gewöhnlichen Linse (Lens esculenta) eine Linsenschädigungsvolldosis auf, die 160% der HED ausmacht (Koch). Aus der Reihe jener Autoren, die Eier der drosophila melanogaster zur Radiumdosierung heranzogen, sind vor allem Packard, Jüngling und Langendorf zu nennen, welch letztere eine „Einheit der drosophila“ geprägt haben. Was aber schon im allgemeinen Teil über die Dosierungsmöglichkeit mit biologischen Objekten hervorgehoben wurde, gilt wiederum hier: solange eine biologische Dosierungsmöglichkeit einer bestimmten Strahlenart an der menschlichen Haut, die ja Dosierungs- und Bestrahlungsobjekt zugleich ist, d. h. Testreaktion und Erfolgsorgan oder Einfallpforte für die zur Erreichung eines gewünschten therapeutischen Effektes wirksamen Strahlenmengen in einem darstellt, solange eine solche

Dosierungsmöglichkeit an der menschlichen Haut besteht, werden pflanzliche und tierische Dosierungsmethoden über Laboratoriumsbedeutung nicht hinauskommen, da sich der Praktiker mit solch schwierigen und zeitraubenden Methoden nicht abgeben kann.

Alles in allem betrachtet, gelten unbedingt Kunitzky und Guhrauer's Worte: „So dringend und wichtig es wäre, dem Praktiker mit brauchbaren und präzisen Angaben an die Hand zu gehen, muß man doch mit aller Offenheit bekennen, daß dies zur Zeit bedauerlicher Weise noch nicht möglich ist". In jüngster Zeit geht man allerdings dazu über, die physikalische Radium- und Röntgenstrahlendosierung zu vereinheitlichen, seitdem Salomon darauf hingewiesen hat, daß ja beide Meßmethoden auf dem gleichen physikalischen Prinzip beruhen: dem in der Meßkammer bewirkten Ionisationseffekt. Damit wird die mgh von der internationalen „Röntgeneinheit" (r) abgelöst; es läßt sich wohl auch im Laufe der Zeit auf der Grundlage dieser neuen physikalischen Währung eine bessere Verständigung unter den einzelnen Autoren bzw. ihren Angaben erzielen.

Die HED in der Dosierung der Grenzstrahlen.

Was zu guter Letzt die Grenzstrahlen anlangt, so liegen hier die Verhältnisse noch schwieriger, da es sich gezeigt hat, daß die menschliche Haut für eine biologische Grenzstrahlendosierung ein durchaus ungeeignetes Objekt darstellt, weil die Empfindlichkeit gegenüber Dosensteigerungen viel zu gering ist (Koch); der Begriff der HED läßt sich deshalb in seiner exakten Form auf das Gebiet der Grenzstrahlen nicht übertragen, es besteht aber auch keine andere Möglichkeit, einen anderen ähnlichen Reaktionsablauf auf der menschlichen Haut als Strahlenmaß zu verwenden (Koch), d. h., daß also auch die Epilationsdosis nicht brauchbar ist.

Koch hat deswegen zur Lens esculenta als biologische Testreaktion gegriffen. Seine Linsenschädigungsvolldosis läßt auf eine Sitzung eine errechnete Höchstdosis von 2500 r, nach Fuhs und Konrad von 2000 r zu und kann nach denselben Richtlinien wie die HED verabreicht werden, ohne daß Schädigungen zu erwarten sind, während Lachmann und Stubbe mit der Vicia faba equina und der prozentischen Wurzelschädigung dosimetrisch arbeiten. Ferner hat Olga Becker am Röntgeninstitut Zürich die Schuppung des Himalaja-Kaninchens als Testreaktion zum Vergleich verschiedener Strahlendosen und ver-

schiedener Strahlenqualitäten herangezogen und dabei für Grenzstrahlen einen relativ konstanten Schwellwert von 650 r festgestellt, weshalb diese Schuppenreaktion auch am dortigen Institut benutzt wird.

D. Nachteile der HED unter besonderer Berücksichtigung des Zeitfaktors.

Im allgemeinen darf die HED auch heute noch als die Grundlage der Dosierung in der Praxis angesehen werden, was schon daraus erhellt, daß die meisten Autoren ihre Angaben trotz der nun erzielten Sicherheit des Ionisationsmeßverfahrens immer noch in Ganzen oder Bruchteilen der HED machen und auch die Standartisierungskommission der Deutschen-Röntgengesellschaft sich darauf geeinigt hat, für die praktische Dosierung den Begriff der HED beizubehalten und vor allem Tiefendosen in Prozenten der HED auszudrücken. Aber schon der Wintz'sche Hinweis, „nicht nur bei den in der Definition vorgeschriebenen Bedingungen von einer HED zu sprechen, sondern ganz allgemein die Strahlendosis als HED zu bezeichnen, die die angegebene Hautreaktion hervorruft, unabhängig von Strahlenqualität, Abstand und Feldgröße", läßt auf einen Wandel in der Begriffsfassung schließen, der sicherlich nicht von ungefähr kommt.

Die Wintz'sche Zusatzdosis zur HED bei Vergrößerung des Fokus-Hautabstands.

Der Begriff der „wohl definierten" HED (Wintz) — also Abhängigkeit von Strahlenqualität, Abstand und Feldgröße — setzte die HED ohne weiteres einer bestimmten, unveränderlichen, nach physikalischen Methoden zu messenden Röntgenstrahlenmenge gleich. Gar bald nach Festlegung der HED hatten jedoch Krönig und Friedrich als die ersten die Feststellung gemacht, daß es nicht gleichgültig ist, mit welcher Intensität eine bestimmte Dosis gegeben wird oder, anders ausgedrückt, welche Bestrahlungszeit für die Applikation einer bestimmten Dosis aufgewendet werden muß. Sie verglichen die Wirkung eines gewöhnlichen Induktorapparates mit 2160 Unterbrechungen in der Minute und eines Unipulsapparates, der mit 35 Unterbrechungen in der Minute etwa die gleiche Dosis in der Zeiteinheit ergab, dessen Einzelschläge also die 60fache Intensität hatten wie die Impulse des Induktors. Die biologische Wirkung auf Froschlarven,

gemessen an der Zeit bis zu ihrem Absterben, war bei der hohen Momentintensität des Unipulsapparates entschieden stärker. Noch überzeugender ist der Versuch, bei dem eine erythemerzeugende Dosis einmal bei schwacher Intensität in 691 Minuten und auf eine korrespondierende Hautstelle bei einer 8 mal größeren Intensität in 86 Minuten verabfolgt wurde. Die Hautrötung war auf der Seite der größeren Intensität wesentlich stärker. Weiterhin machte Wintz bei Anwendung der Fernfelderbestrahlungstechnik, wobei die Abstandsvergrößerung eine Abnahme der Intensität bis auf 1/20 zur Folge hatte, die Beobachtung, daß die mit der iontoquantrimetisch gemessenen HED erreichte Hautreaktion stets erheblich hinter der Reaktion zurückblieb, die sich dann einstellte, wenn die HED in nahem Abstand gegeben wurde. Dadurch wurde der Begriff der HED als einer unveränderlichen Röntgenstrahlenmenge erstmals erschüttert. Um nun einen der biologischen Definition der HED entsprechenden Effekt auf der Haut zu erzielen, schuf Wintz dafür die biologische Zusatzdosis, die umso größer sein mußte, je mehr der Abstand der Strahlenquelle von der Haut zunahm, mit anderen Worten, je geringer die Intensität und je länger die Bestrahlungszeit war. Für den Fall, daß die HED bei 23 cm Abstand zwischen 18 und 22 Minuten liegt, stellte er folgende Tabelle für die Zusatzdosen auf:

Tabelle 3. Zusatzdosis, wenn die HED bei 23 cm Fokus-Hautabstand zwischen 18 und 23 Minuten liegt (nach Wintz).

für 50 cm 4%	für 70 cm 11%	für 90 cm 22%
für 60 cm 7%	für 80 cm 17%	für 100 cm 28%

An die Möglichkeit, daß die HED eine veränderliche, von der Intensität abhängige Größe sei, wurde damals nicht gedacht, so sehr hatte das physikalische Denken eben schon die Oberhand gewonnen. Tatsächlich waren in jenen Jahren eine Reihe Physiker darum bemüht, die physikalischen Grundlagen der Röntgendosismessung aufzuklären und es hatte sich schon damals in der Ionisationsmessung der Röntgenstrahlen ein aussichtsreicher Weg gezeigt, um zum Ziele zu gelangen. Die Ionisationsdosimetrie bot, wie es sich herausstellte, zwei wesentliche Vorteile gegenüber den vorher gebräuchlichen physikalisch-chemischen Methoden. Sie ließ sich einmal nach Überwindung gewisser technischer Schwierigkeiten, die in der Art und Weise der Entstehung der Leitfähigkeit durch Röntgenstrahlen begründet waren, zu einer besonders empfindlichen und exakten Methode ausbauen. Der zweite Grund für die Überlegenheit gegenüber den früheren Methoden bestand darin, daß das Ver-

hältnis der Größe der Luftleitfähigkeit und der biologischen Gewebswirkung von der Qualität der Strahlen in weiten Grenzen unabhängig war. Die Wellenlängenabhängigkeit der älteren Dosimeter von der Art des Kienböck'schen Quantimeters und des Holzknecht'schen Radiometers, die sich ergab, wenn man ihre Angaben auf die biologische Reaktion der Haut bezog, und der unterschiedliche Gang dieser Wellenlängenabhängigkeit war es ja gewesen, der einer allgemein gültigen Anwendung der von diesen Dosimetern abgeleiteten Doseneinheiten entgegengestanden hatte. Mit der zunehmenden Klärung der theoretischen Grundlagen des Dosismeßproblems lernte man auch die Gründe für dieses besondere Verhalten der Luftionisation gegenüber der biologischen Gewebswirkung kennen und fand die Erklärung darin, daß die absorbierte Röntgenstrahlenmenge in der Volumeinheit Luft im Gegensatz zu den andern Dosimetern in einem weiten Wellenlängenbereich der im Gewebe absorbierten Röntgenstrahlenenergie proportional war (Glasser, Meyer).

Ionisationsmeßverfahren und HED.

Diese absorbierte Röntgenstrahlenmenge oder, physikalisch gesprochen, diese absorbierte Röntgenstrahlenenergie hatte man als die für die Entstehung jeder Röntgenstrahlenwirkung — im Dosimeter und im Gewebe — maßgebende Größe anzusehen. Sollte nicht ihre Messung das wahre Ziel der Dosimetrie sein? In folgerichtiger Durchführung dieses Gedankens konnte man versucht sein, die Einführung des auf der Röntgenstrahlenionisation beruhenden Röntgenstrahleneinheitsmaßes nur für eine vorläufige Lösung zu halten; man konnte sagen, daß, wenn die Einheit der Ionisation von der Leitfähigkeitserzeugung in der Luft abgeleitet sei, in einem entsprechenden Volumelement Gewebe infolge seiner 1000mal so großen Dichte auch die 1000fache Dosis zur Wirkung komme. Diese Überlegung mußte zur weiteren Folgerung führen, Unterschiede in der Dosis im Bindegewebe, im Fettgewebe und in den Knochen auch dann anzunehmen, wenn sie von ein und derselben Strahlung getroffen wurden. Man hat es vorgezogen, diesen letzten Schritt, durch den das Dosierungsproblem außerordentlich kompliziert worden wäre, nicht zu gehen, sondern in der physikalischen in „Röntgen" gemessenen Dosis ein Aequivalent für die im Gewebe wirksame Strahlung zu sehen. Die Einheit der Röntgenstrahlendosierung ist danach so definiert, daß sie ein Maß für die Röntgenstrahlenmenge darstellt, die gemessen würde, falls an der Stelle, für die die Dosis bestimmt werden soll, ein Dosimeter vorhanden wäre, in dem nach den Grundsätzen der Einheitsdosimetrie gemessen werden könnte.

HED, zeitliche Dosisverteilung und Intensitätsänderung.

In dem Maße, wie die Messung auf der Grundlage des Ionisationsverfahrens zuverlässiger wurde und Verbreitung fand, bildete sich gleichsam eine neue Währung, die neben das bis dahin übliche Maßsystem der HED trat. Die HED, die zwar von der biologischen Wirkung abgeleitet war, aber trotzdem einer bestimmten physikalischen Dosis gleichgesetzt wurde, konnte in Einheiten der neuen Währung ausgedrückt werden. Nun erst konnte man unter sonst gleichen Strahlungsbedingungen mindestens im Bereich der therapeutisch verwendeten Strahlengemische, außerhalb des Gebietes der überweichen Strahlen, einer bestimmten physikalischen Dosis einen gewissen Grad der biologischen Wirkung zuorden, konnte mit der Sicherheit der physikalischen Dosierung auch die HED exakt bestimmt, sie also gleich 600 r gesetzt werden. Hatte aber schon die Notwendigkeit, für den Fall einer Abstandsvergrößerung eine biologische Zusatzdosis hinzuzufügen (Wintz), bereits die Unmöglichkeit gezeigt, eine für alle Fälle gültige, einfache Beziehung zwischen der physikalischen Dosisgröße und der biologischen Wirkung herzustellen, so tauchten neue Schwierigkeiten auf, als bekannt wurde, daß die Dosenwirkung in hohem Grade von zeitlichen Bedingungen abhängig war, unter denen die Dosis verabfolgt wurde. In den letzten Jahren ist der Einfluß des Zeitfaktors auf die Bestrahlungswirkung, und zwar sowohl der Einfluß der einfachen Intensitätsverminderung (Protrahierung) bei kontinuierlicher Bestrahlung, wie der Einfluß der zeitlichen Unterteilung in voller Dosenhöhe (Fraktionierung) näher untersucht worden und es sind die für die Protrahierung und Fraktionierung der Dosis maßgebenden Gesetzmäßigkeiten wenigstens in ihren Grundzügen festgelegt worden. Während es nun aber schon längst bekannt war, daß verteilt gegebene Dosen unvollständig kumuliert wurden und die Erholung in dem zwischen den Teildosen liegenden Intervall mit der Größe der Zwischenpause anwuchs, hatte man mit einem so großen Einfluß der Intensität auf die Bestrahlungswirkung nicht gerechnet. So hatte die Nichtberücksichtigung des Zeitfaktors zu der irrigen Annahme einer stärkeren biologischen Wirkung schwach gefilterter und darum weicherer Strahlungen in der Oberflächentherapie geführt, während doch die an und für sich durchaus richtige Beobachtung einer stärkeren Reaktion nach Bestrahlung mit geringerer Filterung nur eine stärkere Wirkung der bei schwacher Filterung intensiveren Weichstrahlung zum Ausdruck brachte. Ja, es war sogar möglich, die Kluft zwischen den Röntgenstrahlendosen und den unwahrscheinlich hohen verträglichen Dosen in der Radiumtherapie eben durch

Berücksichtigung des Zeitfaktors zu überbrücken, indem sich herausstellte, daß die größere Verträglichkeit der Radiumstrahlen mit ihrer gemeinhin viel geringeren Intensität in Zusammenhang stand und vollständig verschwand, wenn man Röntgen- und Radiumstrahlen gleicher Intensität miteinander verglich.

E. Das Erythemäquivalent.

Durch systematischen Vergleich der bei verschiedener Intensität und zeitlicher Dosisverteilung erhaltenen Hautreaktionen kam man nun dazu, festzustellen, welche verschiedenen physikalischen Dosen bei gegebener zeitlicher Verteilung der gleichen biologischen Dosis, etwa der Erythemdosis, gleichzusetzen waren. Der Begriff der HED als einer im physikalischen Maß, z. B. in „Röntgen" angebbaren bestimmten Dosis wurde durch diese Erkenntnis allerdings erschüttert. Seine praktische Bedeutung, die einst darin gelegen hatte, den Wirrwarr in den Dosisangaben vor der Ausbildung des Ionisationsmeßverfahrens zu beseitigen, sank in dem Maße, als die Ionisationsdosimetrie zuverlässiger wurde, und sie wurde völlig in Frage gestellt, als die Abhängigkeit der zur Erzeugung eines Erythems erforderlichen physikalischen Dosis vom Zeitfaktor in ihrem ganzen Umfang bekannt wurde; denn bei Zugrundelegung des biologischen Dosisbegriffs wurde die physikalische Dosis eine Veränderliche. Wiederum war es nun die biologische Reaktion, und zwar im besonderen die Erythemreaktion, die als Basis für den Vergleich von Strahlungen diente, die unter verschiedenen zeitlichen Bedingungen verabreicht worden waren. Man kann diese neue biologische Dosis als Erythemäquivalent bezeichnen und analog wie die physikalische Herddosis definieren als die Dosis, durch die an dem betreffenden Ort, für den die biologische Dosis bestimmt werden soll, gerade ein Erythem erzeugt worden wäre, falls sich dort Haut unter physiologischen Bedingungen befunden hätte (Holthusen).

Wenn das Erythemäquivalent auch die Gesamtdosis darstellt, die unter den gegebenen Umständen und Strahlungsbedingungen eine Erythemreaktion hervorrufen würde, so ist diese biologische Dosiseinheit doch etwas ganz anderes als die „wohl definierte" HED; denn sie ist nicht einer bestimmten physikalischen Dosis gleichzusetzen, sondern sie hat im Gegenteil die Eigenschaft, je nach den Bestrahlungsbedingungen durch ganz verschiedene Dosen dargestellt zu werden; sie ist aber zu vergleichen mit der erweiterten HED, die ja nach Wintz „als die Strahlendosis

zu bezeichnen ist, die unabhängig von jeder Einschränkung eine bestimmte Hautreaktion hervorruft". Diese neue biologische Dosiseinheit hat den Ausgangspunkt zu bilden, wenn man sich ein Urteil darüber verschaffen will, welche Belastung eine bestimmte Gesamtdosis für das Gewebe bedeutet, und sie stellt eine Vergleichsbasis dar, wenn die therapeutische Wirkung von Dosen miteinander verglichen werden soll, die unter verschiedenen Bedingungen der zeitlichen Applikation verabfolgt worden sind. Man kann so die biologische Wirkung einer jeden unter verschiedenen zeitlichen Bedingungen an irgend einer Stelle des Körpers verabfolgten Gesamtdosis in Bruchteilen eines Erythemäquivalents angeben. Erst bei diesem Vorgehen werden die bei verschiedenen Bestrahlungsverfahren, wie z. B. der einzeitigen Bestrahlung und der Langzeitbestrahlung, bei der fraktionierten und protrahiert-fraktionierten Bestrahlung verabfolgten sehr verschiedenen Gesamtdosen miteinander vergleichbar.

Zusammenfassung.

Ausgehend von dem Gedanken, daß die Verwendbarkeit der kurzwelligen Strahlen in der medizinischen Heilkunde auf Gedeih und Verderb mit dem Problem der Strahlendosierung verknüpft ist, das Dosierungsbestreben aber von Anfang an das Sorgenkind in der Strahlentherapie war, ist in dieser Arbeit versucht worden, den Begriff der biologischen Dosis klarzustellen. Es wurden die für die rein biologische Dosierung zur Verfügung stehenden Methoden in ihrem Grundprinzip angegeben und auf ihre Bedeutung und Verwendbarkeit hingewiesen; es wurde Fortschritt, Wert und Bedeutung der HED erläutert, die als physikalisch meßbares und doch auf biologischer Grundlage, d. h. auf biologischer Kontrollreaktion fußendes Standartmaß erstmals in dem großen Durcheinander der „Holzknecht"-, „Kienböck"-, „Fürstenau"- und „Was-für"-Einheiten eine gewisse Übersicht und einigermaßen zufriedenstellende Sicherheit in der Handhabung der Röntgenstrahlen zu Heilzwecken bot; es wurde ferner auf die Schaffung des biologischen Maßsystems und im besonderen, bei Besprechung der „Karzinomdosis", auf die brennendsten und wichtigsten Fragen der Gegenwart eingegangen, wie Strahlenempfindlichkeit des einzelnen Tumorgewebes, Sensibilisierung der Neubildungen mit physikalischen und chemischen Mitteln und zeitliche Dosisverteilung; es wurden weiterhin die Tatsachen hervorgehoben, die den Begriff der HED allmählich ins Wanken brachten, wie Einfluß der Intensität auf die Dosisgröße, Einfluß

der Fraktionierung und der Protrahierung auf die zur Erreichung eines gewünschten therapeutischen Effektes notwendige Strahlenmenge, Einflüsse, die alle nicht mehr mit dem Begriff der HED in seiner ursprünglichen und eigentlichen Fassung vereinbar waren; es wurde schließlich aus all diesen Überlegungen heraus auf das Erythemäquivalent gefolgert, als der neuen biologischen Dosis, die wohl physikalisch meßbar, doch keiner physikalischen Dosis gleichzusetzen ist und die vor allem der Intensitätsänderung und der zeitlichen Verteilung der Dosis Rechnung trägt, ohne dabei Einschränkungen unterworfen zu sein, wie die HED, z. B. bei Abstandsvergrößerung. Um die Entwicklung des Begriffes der biologischen Dosis in der Strahlentherapie darzutun, ist in kurzen Zügen das Wechselspiel zwischen biologischer und physikalischer Dosierung aufgezeigt worden, bei dem der Akzent abwechselnd bald mehr auf dem physikalischen, bald mehr auf dem biologischen Wortsinn lag.

Ergebnis.

Somit läßt die vorliegende Arbeit folgende Schlußbetrachtung zu:

1. So wichtig und unentbehrlich die rein biologische Dosierung auch zur Lösung verschiedener Fragen wissenschaftlicher Art ist, wird sie sich wohl aus oben dargelegten Gründen nie in der Praxis behaupten können — eine Ausnahme bilden nur die Grenzstrahlen.

2. Aber auch die rein physikalisch-chemische Maßbestimmung in der Strahlendosierung wird für sich allein nie bestehen können, da ja der Dosisbegriff ohne Beziehung zum lebendigen Geschehen wesenlos ist; daher kann die Fragestellung in der Strahlendosierung nimmermehr lauten: entweder — oder, sondern nur biologische und physikalische Dosierung.

3. Doch genügt auch die HED als biologisch-physikalisches Standartmaß in ihrer ursprünglichen Fassung den Anforderungen, die wir an ein solches Standartmaß stellen, keineswegs mehr, besonders dann nicht mehr, wenn nach der neuesten Bestrahlungsmethode mit Intensitätsänderungen und zeitlicher Dosisverteilung gearbeitet wird.

4. Den neuesten Anforderungen wird daher nur die erweiterte HED (Wintz) oder das Erythemäquivalent (Holthusen) gerecht, da sie auch bei Intensitätsänderung, bei Fraktionierung und Protrahierung ihre volle Gültigkeit beibehält.

5. Freilich ist dabei der Dosisbegriff insofern wieder seiner ursprünglichen Begriffsbestimmung zugeführt, als in dem Denken des Röntgentherapeuten die biologische Dosis den Ausgangspunkt bildet, zu der die physikalische erst in Beziehung gesetzt wird und zwar ergibt sich diese physikalische Dosis erst sekundär aus den Bestrahlungsbedingungen, insbesondere dem zeitlichen Rhythmus der Dosisverabreichung. Diese Beziehungen zwischen physikalischer Dosis und biologischer Dosiswirkung restlos zu klären aber ist dringlichste Aufgabe der Zukunft.

Schrifttum:

Abkürzungen:

Bd =Band; S = Seite.
Meyer = H. Meyer: Lehrbuch der Strahlentherapie:
Meyer I = Die wissenschaftlichen Grundlagen Bd I/1925
Meyer II = Die Strahlentherapie in der Chirurgie Bd II/1925
Meyer III = Die Strahlentherapie in der inneren Medizin Bd III/1926
Meyer IV = Die Strahlentherapie in der Gynäkologie Bd IV/1929.
Stoeckel = W. Stoeckel: Handbuch der Gynäkologie 1930 Bd IV.
Lazarus = P. Lazarus: Handbuch der gesamten Strahlenheilkunde Bd I/1928, Bd II/1931.
Str.Th. = Strahlentherapie.

Albers-Schönberg, zit. nach Kupferberg in Meyer IV, S 492.
Bardeen, zit. nach Holthusen in Lazarus Bd II, S 41.
Becker Olga: Strahlenbiologische Untersuchungen an der Haut des Himalajakaninchens Str.Th. 1936, Bd 55.
Du Mesnil de Rochemont: Die Lichtdosismessung in der ärztlichen Praxis, Str.Th. 1934, Bd 49.
Ellinger: Die biologischen Grundlagen der Strahlenbehandlung, Sonderband XX der Str.Th. 1935.
v. Franqué, zit. nach Voltz, Str.Th. 1933, Bd 47, S 138.
Freund, zit. nach Rapp in Meyer II, S 51.
Fürstenau, zit. nach Holthusen in Meyer I S 316.
Fuhs und Konrad, zit. nach Koch, Str.Th. 1934, Bd 51 S 547.
Glaser, Meyer, zit. nach Holthusen in Lazarus II S 37.
Heineke, zit. nach Holthusen in Meyer I S 826, Meyer II S 37, 41.
Heineke und Perthes: Die biologische Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen in Meyer I.
Holthusen: Qualitative und quantitative Messung der Röntgenstrahlen, in Meyer Bd I.
— Immunität, Serologie und Strahlentherapie, in Lazarus Bd I.

— Biologische Dosierung in der Strahlentherapie der einzelnen Gewebe, in Lazarus, Bd II.
— Die Entwicklung des Dosibegriffs, Med. Klinik 1933, S 1489.
— zit. nach Ellinger, Sonderbd. XX der Str.Th. S 10.
— zit. nach Lachmann und Stubbe, Str.Th. 1932, Bd 43, S 489.
Holzknecht, zit. nach Holthusen in Meyer I, S 316.
— zit. nach Opitz in Meyer I, S 901.
Jüngling: Strahlenbehandlung bösartiger Geschwülste, in Lazarus, Bd II.
— zit. nach Holthusen in Meyer I, S 332 und Lazarus II, S 32.
Jüngling und Beigel, zit. nach Vohwinkel, Str.Th. 1932, Bd 43, S 16.
Jüngling und Langendorf, zit. nach Vohwinkel, Str.Th. 1932, Bd 43, S 25.
Kienböck, zit. nach Wintz: Experimentelle Untersuchung zur Röntgentiefentherapie, Habilitationsschrift 1920.
— zit. nach Holthusen, in Meyer I, S 316.
Koch: Biologische Untersuchungen über Grenzstrahlen, Str.Th. 1934, Bd 51.
Krönig und Friedrich, zit. nach Ellinger, Sonderbd. der Str.-Th. Bd XX, 1935, S 49.
— zit. nach Holthusen in Lazarus Bd II, S 20.
Küstner, zit. nach Wintz und Rump in Stoeckel S 394.
Kunitzky und Guhrauer, zit. nach Vohwinkel, Str.Th. 1932, Bd 43, S 13.
Lachmann und Stubbe: Über die biologische Wirkung der Grenzstrahlen, verglichen mit harten Röntgenstrahlen, Str.Th. 1932, Bd 43.
Lahm, zit. nach Voltz, Str.Th. 1933, Bd 47, S 138.
Laser: Strahlenbiologische Untersuchungen an Gewebekulturen, Str.Th. 1930, Bd 38.
Lazarus: Therapeutische Anwendung der Radiumelemente, in Lazarus Bd II.
Mallet: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Röntgen- und γ-Strahlen auf die lebende Zelle, Str.Th. 1936, Bd. 55.
Martius, zit. nach Ellinger, Sonderbd. XX Str.Th. 1935 S. 49.
Meyer und Ritter, zit. nach Holthusen in Meyer I, S. 332 und Lazarus, Bd. II, S. 32.
Mottram, zit. nach Jüngling, in Lazarus Bd II, S 545.
Neeff, zit. nach Reisner, Str.Th. 1930, Bd 38, S 19.
Opitz: Die biologischen Grundlagen der Strahlentherapie des Karzinoms, in Meyer Bd I.

Packard, zit. nach Ellinger, Sonderbd. XX. d. Str.Th. 1935, S 10.
— zit. nach Lachmann und Stubbe, Str.Th. 1932, Bd 43, S 491.
Perthes, zit. nach Dessauer in Meyer I, S 949.
Regaud und Nogier, zit. nach Vohwinkel, Str.Th. 1932 Bd 43, S 15.
Sabouraud-Noiré, zit. nach Holthusen, in Meyer I S 315 und in Med. Klinik 1933, S 1489.
Salomon, zit. nach Lazarus, in Lazarus Bd II, S 1200.
Schintz, zit. nach Heineke und Perthes, in Meyer I, S. 786.
Schneider, zit. nach Vohwinkel, Str.Th. 1932, Bd. 43 S 15.
Schwarz, zit. nach Lazarus, in Lazarus Bd II, S 545.
Senn, zit. nach Holthusen in Meyer III, S 36 und 81/82.
Seitz und Wintz, zit. nach Holthusen, in Meyer I, S 332.
— zit. nach Wintz und Rump in Stoeckel, S 393.
— zit. nach Wintz, in Lazarus Bd II, S 128.
Sträter und Kienböck, zit. nach Rapp in Meyer II, S 51.
Stricker: Carcinoma adenomastosum und Strahlenbehandlung, Archiv für Gynäkologie 1930, Bd 142/1.
Vohwinkel: Radiobiologische Untersuchungen an Lens esculenta, zugleich ein Beitrag zur Dosierung des Radiums in der Dermatotherapie, Str.Th. 1932, Bd 43.
— zit. nach Koch, Str.Th. 1934, Bd 51, S 556.
Voltz: Biologische Probleme in der Röntgenstrahlentherapie, Str. Th. 1933, Bd. 47, S 138.
— zit. nach Stricker, Archiv für Gynäkologie 1930 Bd 142/1, S 243.
Werner, Finsterer, zit. nach Jüngling, in Lazarus Bd II, S 545.
Wintz: Experimentelle Untersuchung zur Röntgentiefentherapie, Habilitationsschrift 1920, Berlin.
— Die Methodik der Röntgentherapie, in Lazarus Bd II.
— zit. nach Holthusen, in Lazarus II, S 21 und in Meyer I, S 312.
Wintz und Rump: Gynäkologische Röntgentherapie, in Stoeckel.
Zuppinger, zit. nach Vohwinkel, Str.Th. 1932, Bd 43 S 10.
— zit. nach Lachmann und Stubbe, Str.Th. 1932, Bd 43 S 497.
— zit. nach Ellinger, Sonderbd. d. Str.Th. 1935, Bd XX, S 10.

Herrn Professor W. Voltz sei an dieser Stelle für die Überlassung des Themas, für Durchsicht und Korrektur der Arbeit aufrichtiger Dank gesagt. Auch Herrn Professor Dr. Eymer weiß ich für die Übernahme des Referats herzlichen Dank.

Lebenslauf.

Als Sohn des Gastwirts Alois Mehle und seiner Ehefrau Johanna, geb. Hurle, wurde ich am 10. II. 1910 in Asbach, Bezirksamt Donauwörth, geboren. Ich bin arischer Abstammung und besitze die Deutsche Staatsangehörigkeit. Nach Besuch der Volksschule in Asbach studierte ich an der kaufmännischen Bürgerschule in Donauwörth (1923/24), um dann in die zweite Klasse der Realschule Landsberg/Lech überzutreten (1924/29). Meine Mittelschulausbildung setzte ich an der Oberrealschule III in München fort, woselbst ich auch meine Reifeprüfung ablegte (16. II. 1932). In diese Zeit fällt auch mein Eintritt in die N.S.D.A.P. (1. XII. 1931). Hierauf widmete ich mich dem Studium der Medizin, wovon ich die ersten 6 Semester an der Universität München, an der ich im Sommerhalbjahr 1934 meine ärztliche Vorprüfung ablegte, je ein Semester an der Hochschule in Hamburg und Heidelberg, die restlichen drei Semester wieder an der Universität München belegte und hier mich auch der ärztlichen Prüfung unterzog.

Druck von Michael Laßleben · Oberpfalz-Verlag · Kallmünz über Regensburg.